

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

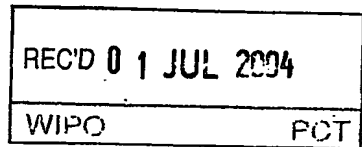
23. 4. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 4 月 2 4 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 1 9 9 4 3
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 1 9 9 4 3]



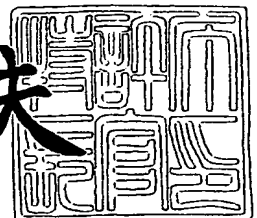
出 願 人 協和醗酵工業株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 6 月 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 H15-0195K7

【提出日】 平成15年 4月24日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D231/56

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

 【氏名】 椿原 信昭

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府堺市高須町一丁 1 番 5 3 号 協和醗酵工業株式会社 堺研究所内

 【氏名】 勝平 健

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府堺市高須町一丁 1 番 5 3 号 協和醗酵工業株式会社 堺研究所内

 【氏名】 衣川 雅彦

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醗酵工業株式会社 本社内

 【氏名】 加藤 信行

【特許出願人】

 【識別番号】 000001029

 【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

 【代表者】 平田 正

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 008187

 【納付金額】 21,000円



【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

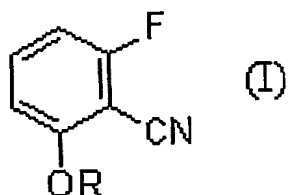
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾロアクリドン誘導体の製造法およびその合成中間体

【特許請求の範囲】

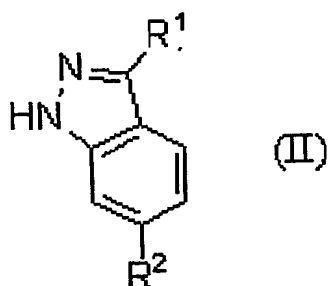
【請求項 1】 一般式(I)

【化 1】



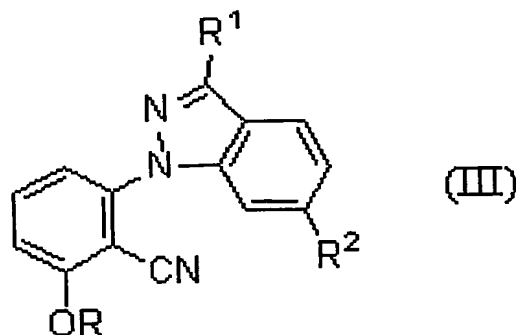
(式中、Rは低級アルキルを表す) で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)

【化 2】



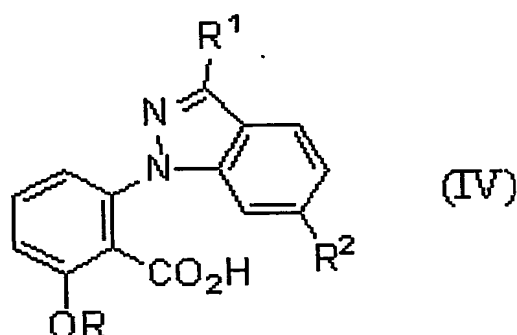
〔式中、R¹は水素原子、-CH₂X (式中、Xは水素原子、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシを表す) または-OC(O)R³ (式中、R³は低級アルキルを表す) を表し、R²は水素原子、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオまたは置換もしくは非置換のアリールを表す〕 で表される化合物と反応させて、一般式(III)

【化3】



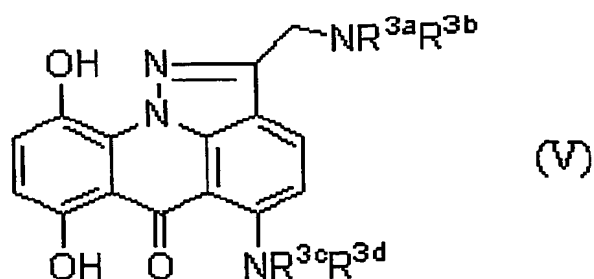
(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解して、一般式(IV)

【化4】



(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体を得る工程を含むことを特徴とする一般式(V)

【化5】

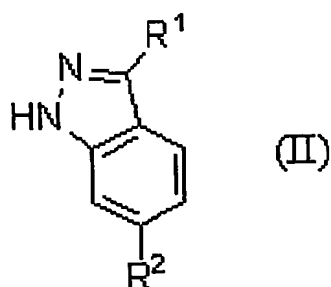


<式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}およびR^{3d}は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、-(CH₂)_n-Y¹ [式中、nは1~6の整数を表し、Y¹はヒドロキシ、低級アルコキシまたは-NR^{4a}R^{4b} | 式中、R^{4a}およびR^{4b}は同一または異なって、水素原子、

低級アルキルまたは $-(CH_2)_m-Y^2$ [式中、 m は1~6の整数を表し、 Y^2 はヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{5a}R^{5b}$ (式中、 R^{5a} および R^{5b} は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す) を表す] を表すか、または R^{4a} と R^{4b} が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する] を表す] または $-CH((CH_2)_pOH)_2$ (式中、 p は1~5の整数を表す) を表す>で表されるピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

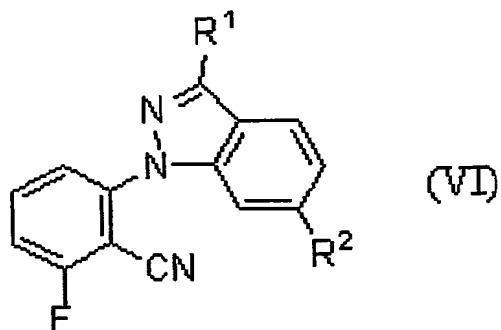
【請求項2】 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式(I)

【化6】



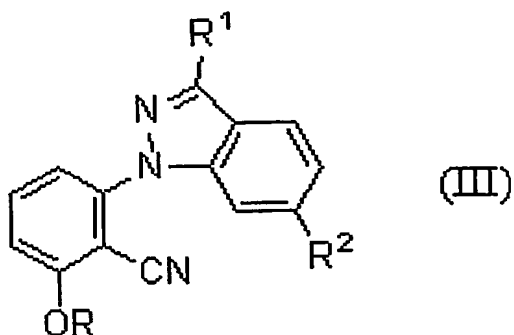
(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させて、一般式(VI)

【化7】



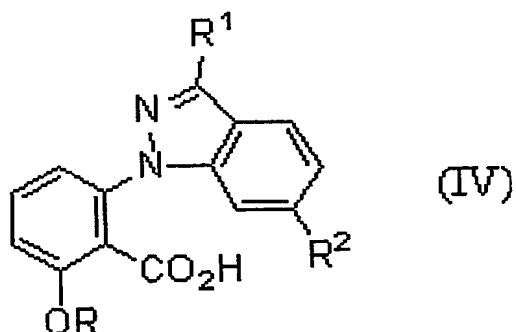
(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(VI)で表される化合物を一般式(III)

【化 8】



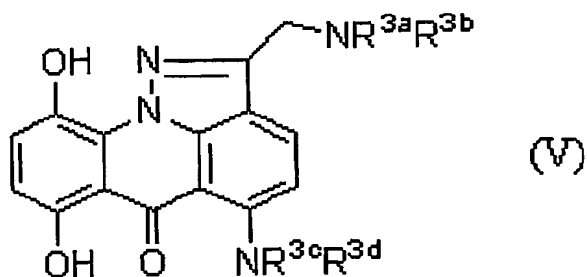
(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物に変換し、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解して、一般式(IV)

【化 9】



(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体を得る工程を含むことを特徴とする一般式(V)

【化 10】



(式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}およびR^{3d}はそれぞれ前記と同義である) で表されるピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

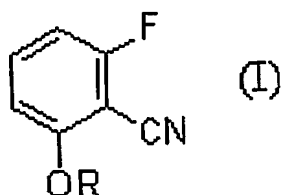
【請求項 3】 Rがメチルである請求項 1 または 2 記載のピラゾロアクリドン

誘導体の製造法。

【請求項 4】 R^1 が低級アルキルであり、 R^2 がニトロまたはハロゲンである請求項 1～3 のいずれかに記載のピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

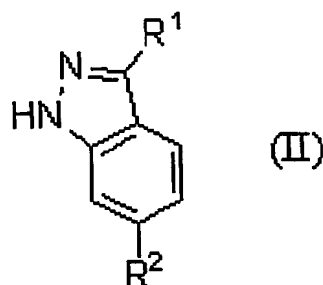
【請求項 5】 一般式(I)

【化 1 1】



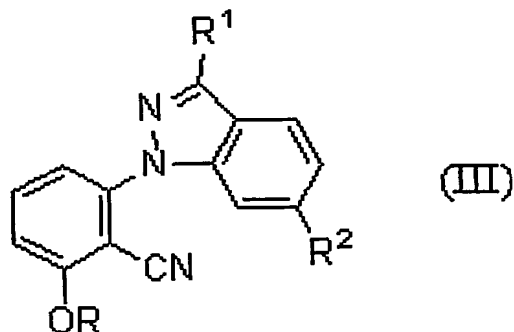
(式中、Rは前記と同義である) で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)

【化 1 2】



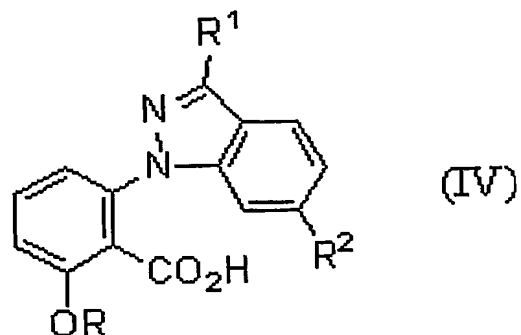
(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させて、一般式(III)

【化 1 3】



(式中、R、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解することの特徴とする一般式(IV)

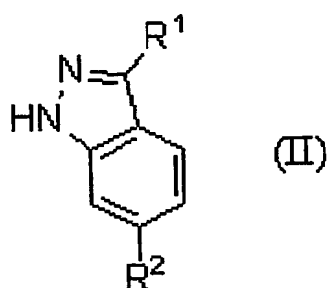
【化14】



(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法。

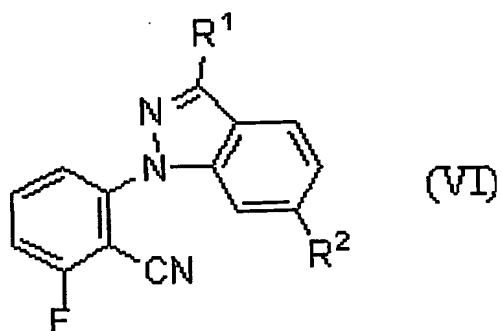
【請求項6】 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式(I)

【化15】



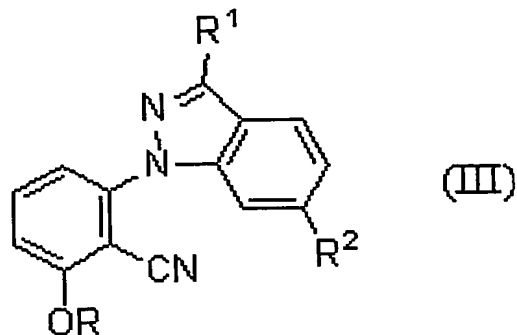
(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させて、一般式(VI)

【化16】



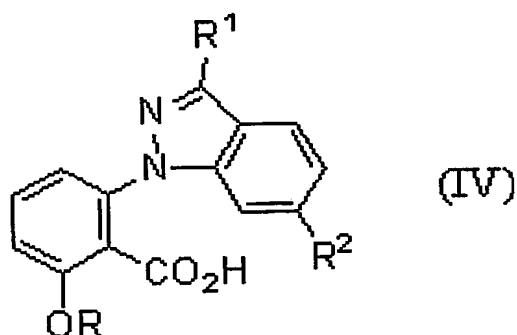
(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(VI)で表される化合物を一般式(III)

【化 17】



(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物に変換し、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解することの特徴とする一般式(IV)

【化 18】



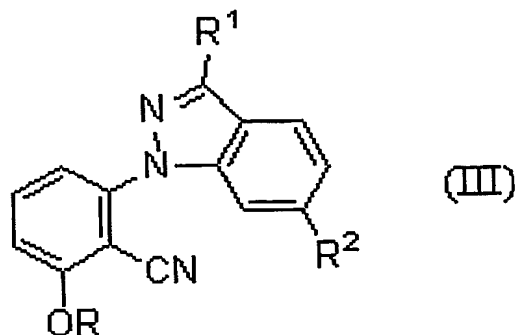
(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法。

【請求項 7】 Rがメチルである請求項 5 または 6 記載の 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法。

【請求項 8】 R¹が低級アルキルであり、R²がニトロまたはハロゲンである請求項 5～7 のいずれかに記載の 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体の製造法。

【請求項 9】 一般式(III)

【化 19】

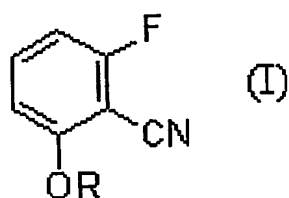


(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物またはその塩。

【請求項 10】 Rがメチルである請求項 9 記載の化合物またはその塩。

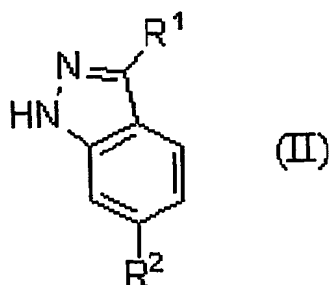
【請求項 11】 一般式(I)

【化 20】



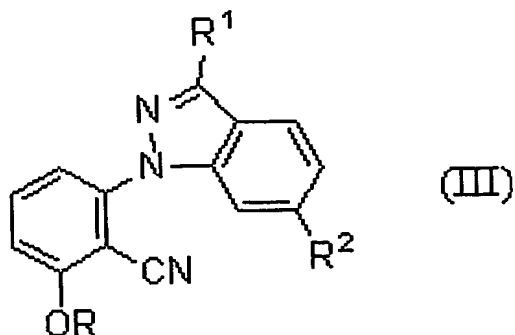
(式中、Rは前記と同義である) で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)

【化 21】



(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式(III)

【化 2 2】

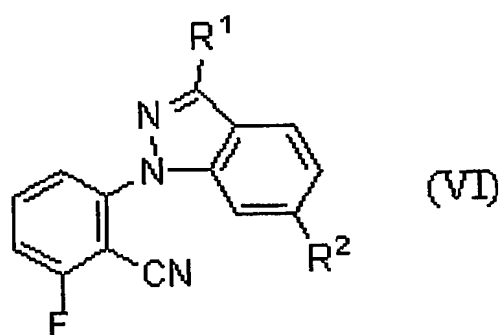


(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物の製造法。

【請求項 1 2】 Rがメチルである請求項 1 1 記載の化合物の製造法。

【請求項 1 3】 一般式 (VI)

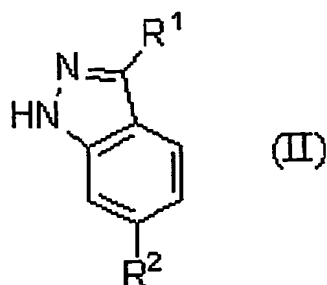
【化 2 3】



(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物またはその塩。

【請求項 1 4】 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式 (II)

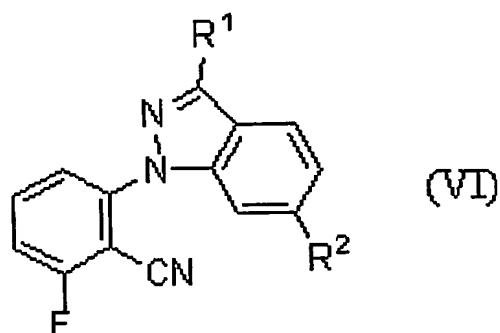
【化 2 4】



(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させ

ることを特徴とする一般式(VI)

【化 25】



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体、その合成中間体として有用な1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体等の製造法等に関する。

【0002】

【従来の技術】

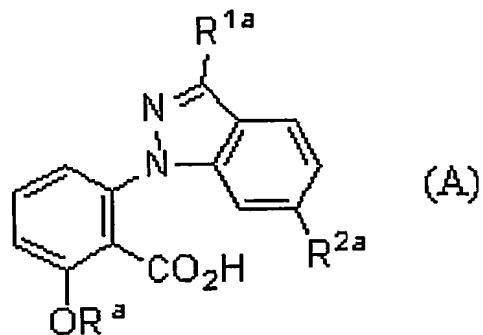
ピラゾロアクリドン誘導体は抗腫瘍剤として有用であることが知られている [ジャーナル・オブ・メディーシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、37巻、1028-1032ページ(1994年)、特開平5-1064号公報]。また、ピラゾロアクリドン誘導体の製造法としては、例えば特開平5-1064号公報、特開平7-165758号公報等に記載の方法や以下の合成中間体を経由する方法等が知られている(特許文献1、特許文献2および非特許文献1参照)。

【0003】

ピラゾロアクリドン誘導体の有用な合成中間体である一般式(A)

【0004】

【化 26】

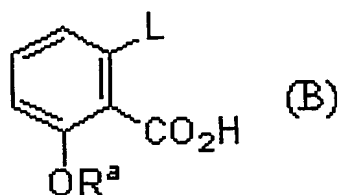


【0005】

(式中、 R^a はメチル等を表し、 R^{1a} は低級アルキル等を表し、 R^{2a} はニトロ等を表す) で表される 1-(2-カルボキシフェニル) インドゾール誘導体の製造法としては、例えば一般式(B)

【0006】

【化 27】

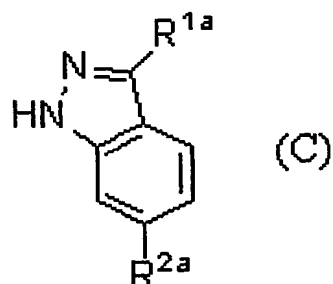


【0007】

(式中、 R^a は前記と同義であり、 L はプロモ等を表す) で表される安息香酸誘導体を銅触媒の存在下、一般式(C)

【0008】

【化 28】



【0009】

(式中、 R^{1a} および R^{2a} はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応さ

せる製造法が知られている（特許文献1、特許文献2および非特許文献1参照）。しかしながら、この製造法で用いられる一般式(B)で表される安息香酸誘導体は、その製造において保護・脱保護工程等を含む多段階合成工程を要し、その製造に長期間を要することから、簡単にかつ工業的に大量入手することが困難である。また、上記製造法は、銅触媒を用いていることから、重金属含有廃液の処理等における環境への影響も懸念され、工業的製造法としては課題を有している。以上のことから、目的とする1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体を工業的に大量供給する場合、上記の課題を解決することが求められる。すなわち、銅触媒の使用を回避でき、かつ短工程で効率的に製造できる中間体を經由する1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造法の開発が求められている。

【0010】**【特許文献1】**

特開平6-107641号公報

【0011】**【特許文献2】**

特開平2-76878号公報

【0012】**【非特許文献1】**

「シンセシス (Synthesis)」、1994年、p.73-76

【0013】**【発明が解決しようとする課題】**

本発明の目的は、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体、その合成中間体として有用な1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体等の簡便な工業的製造法ならびにそれらの合成中間体等を提供することにある。

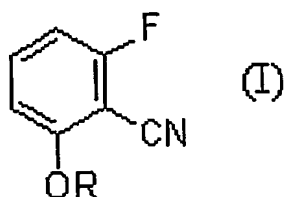
【0014】**【課題を解決するための手段】**

本発明は、以下の(1)～(14)に関する。

(1) 一般式(I)

【0015】

【化29】

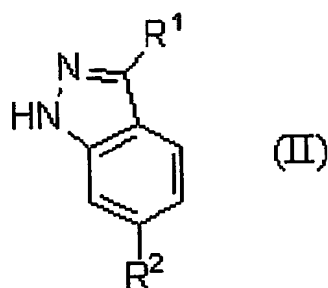


【0016】

(式中、Rは低級アルキルを表す) で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)

【0017】

【化30】

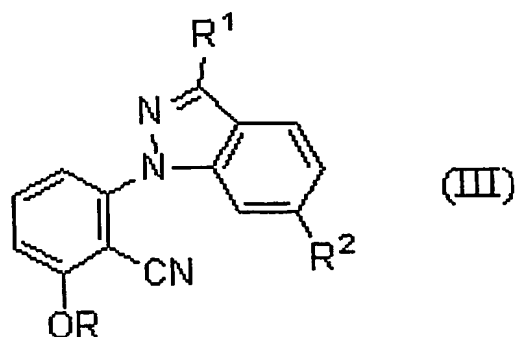


【0018】

〔式中、R¹は水素原子、-CH₂X (式中、Xは水素原子、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはベンジルオキシを表す) または-OC(O)R³ (式中、R³は低級アルキルを表す) を表し、R²は水素原子、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオまたは置換もしくは非置換のアリールを表す〕 で表される化合物と反応させて、一般式(III)

【0019】

【化 3 1】

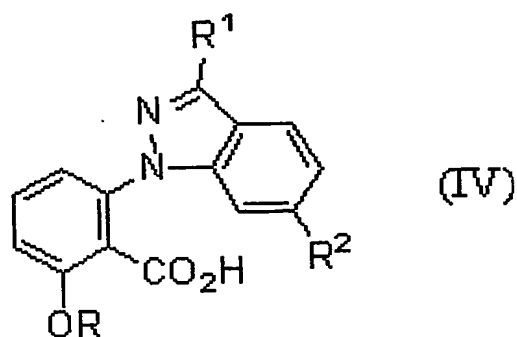


【0020】

(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解して、一般式(IV)

【0021】

【化 3 2】

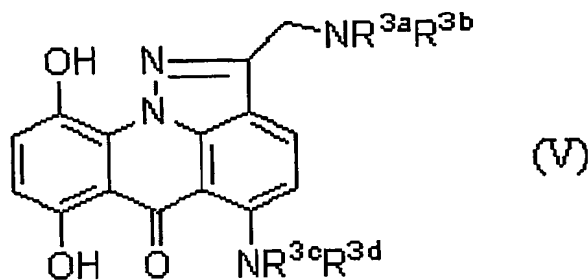


【0022】

(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体を得る工程を含むことを特徴とする一般式(V)

【0023】

【化 3 3】



【0024】

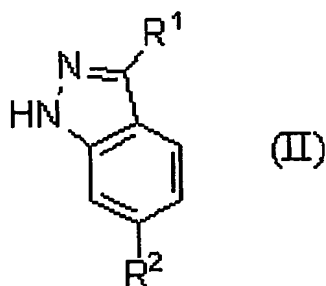
<式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}およびR^{3d}は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、 $-(CH_2)_n-Y^1$ [式中、nは1~6の整数を表し、Y¹はヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{4a}R^{4b}$ (式中、R^{4a}およびR^{4b}は同一または異なって、水素原子、低級アルキルまたは $-(CH_2)_m-Y^2$ [式中、mは1~6の整数を表し、Y²はヒドロキシ、低級アルコキシまたは $-NR^{5a}R^{5b}$ (式中、R^{5a}およびR^{5b}は同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す) を表す] を表すか、またはR^{4a}とR^{4b}が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成する) を表す] または $-CH((CH_2)_pOH)_2$ (式中、pは1~5の整数を表す) を表す>で表されるピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

【0025】

(2) 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式(II)

【0026】

【化 3 4】

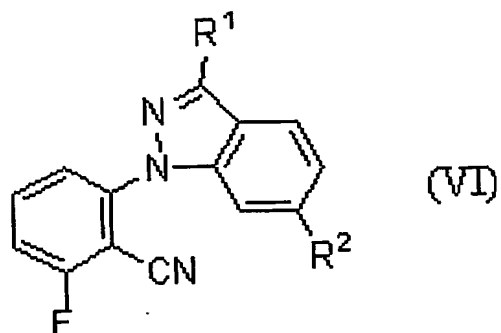


【0027】

(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させて、一般式(VI)

【0028】

【化 3 5】

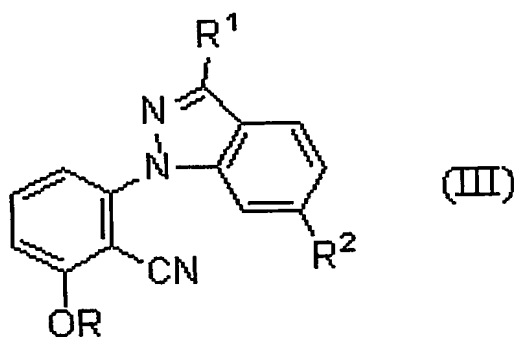


【0029】

(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(VI)で表される化合物を一般式(III)

【0030】

【化 3 6】

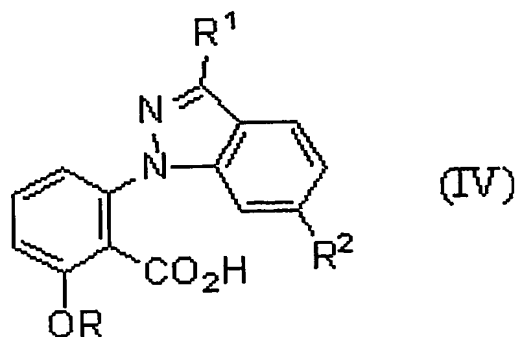


【0031】

(式中、 R 、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物に変換し、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解して、一般式(IV)

【0032】

【化 3 7】

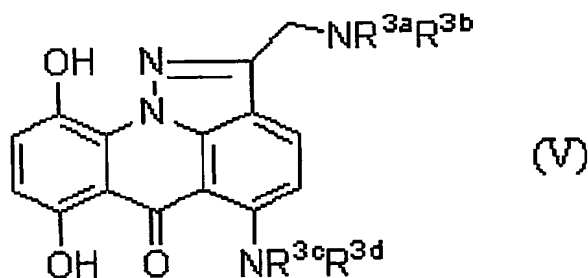


【0033】

(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体を得る工程を含むことを特徴とする一般式(V)

【0034】

【化 3 8】



【0035】

(式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}およびR^{3d}はそれぞれ前記と同義である) で表されるピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

(3) Rがメチルである上記(1)または(2)記載のピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

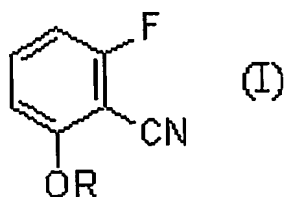
(4) R¹が低級アルキルであり、R²がニトロまたはハロゲンである上記(1)～(3)のいずれかに記載のピラゾロアクリドン誘導体の製造法。

【0036】

(5) 一般式(I)

【0037】

【化 39】

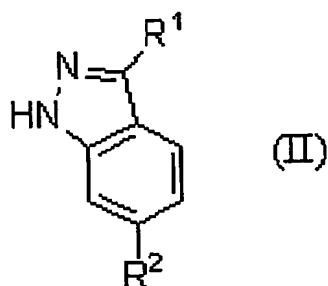


【0038】

(式中、Rは前記と同義である) で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)

【0039】

【化 40】

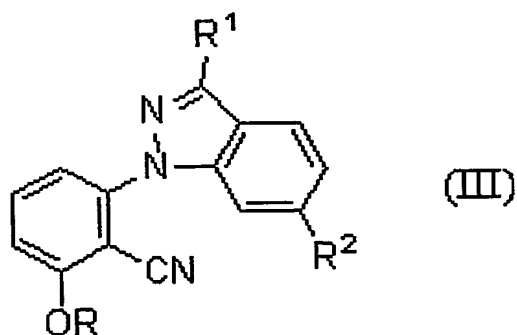


【0040】

(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させて、一般式(III)

【0041】

【化 41】



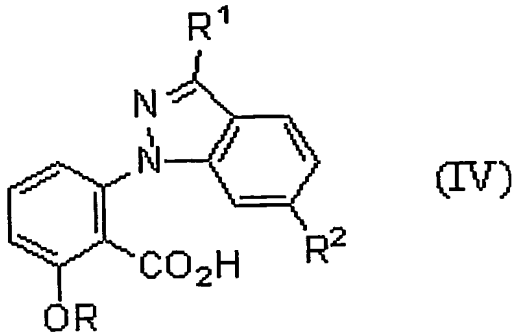
【0042】

(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解することの特徴

とする一般式(IV)

【0043】

【化42】



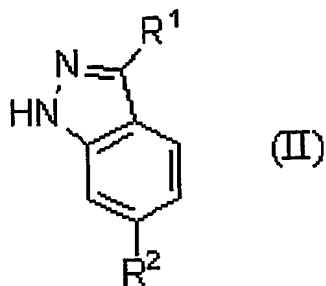
【0044】

(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)で表される1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造法。

(6) 2,6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式(II)

【0045】

【化43】

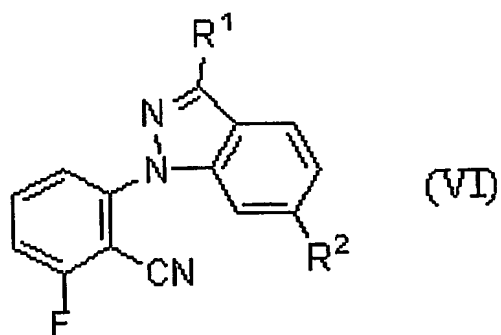


【0046】

(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物と反応させて、一般式(VI)

【0047】

【化 4 4】

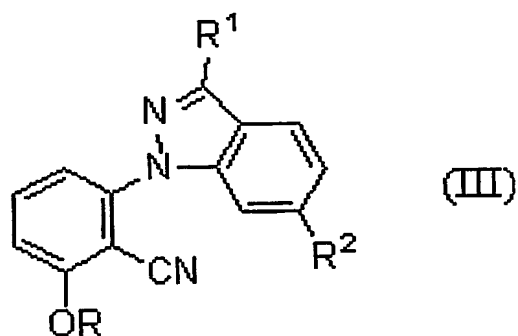


【0048】

(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、得られた一般式(VI)で表される化合物を一般式(III)

【0049】

【化 4 5】

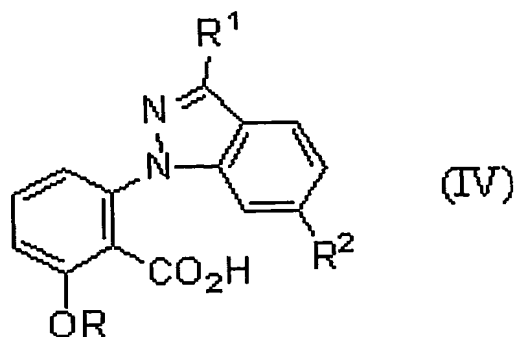


【0050】

(式中、 R 、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物に変換し、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解することを特徴とする一般式(IV)

【0051】

【化 4 6】



【0052】

(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)で表される1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造法。

(7) Rがメチルである上記(5)または(6)記載の1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造法。

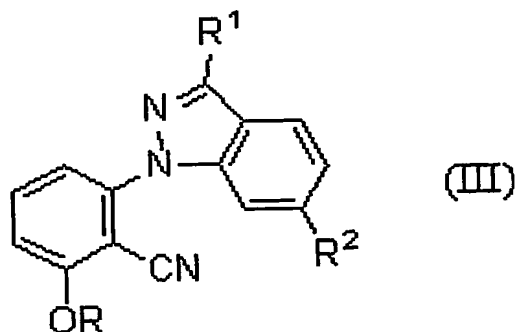
(8) R¹が低級アルキルであり、R²がニトロまたはハロゲンである上記(5)~(7)のいずれかに記載の1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造法。

【0053】

(9) 一般式(III)

【0054】

【化 4 7】



【0055】

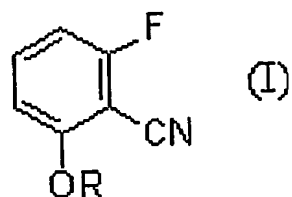
(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物またはその塩。

(10) Rがメチルである上記(9)記載の化合物またはその塩。

(11) 一般式(I)

【0056】

【化48】

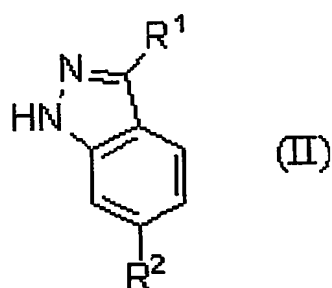


【0057】

(式中、Rは前記と同義である) で表される化合物を、塩基の存在下、一般式(II)

【0058】

【化49】

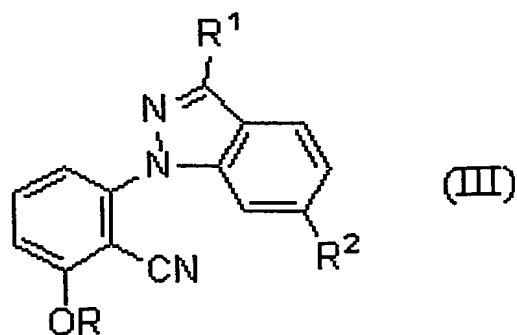


【0059】

(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式(III)

【0060】

【化50】



【0061】

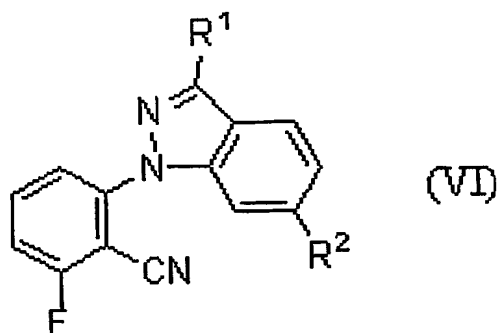
(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物の製造法。

(12) Rがメチルである上記(11)記載の化合物の製造法。

(13) 一般式(VI)

【0062】

【化51】



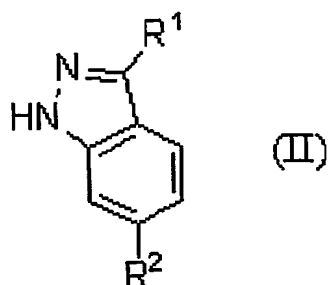
【0063】

(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物またはその塩。

(14) 2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを塩基の存在下、一般式(II)

【0064】

【化52】

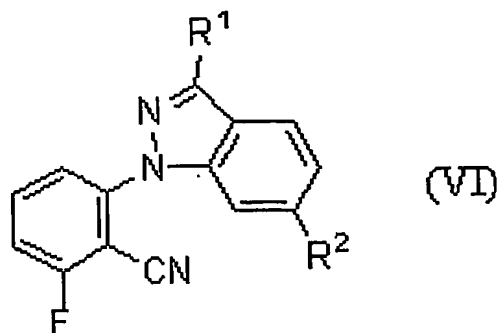


【0065】

(式中、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と反応させることを特徴とする一般式(VI)

【0066】

【化53】



【0067】

(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物の製造法。

【0068】

【発明の実施の形態】

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)とする。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)および(VI)の各基の定義において、

低級アルキル、低級アルコキシおよび低級アルキルチオの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1~6のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられる。

【0069】

アリールとしては、例えば炭素数6~14のアリール、具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等があげられる。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、キノリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル等があげられる。

【0070】

置換低級アルキル、置換低級アルコキシおよび置換低級アルキルチオにおける置換基としては、例えばハロゲン等があげられる。ここで、ハロゲンは前記ハロ

ゲンと同義である。

置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン等があげられる。ここで、低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンはそれぞれ前記低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンと同義である。

【0071】

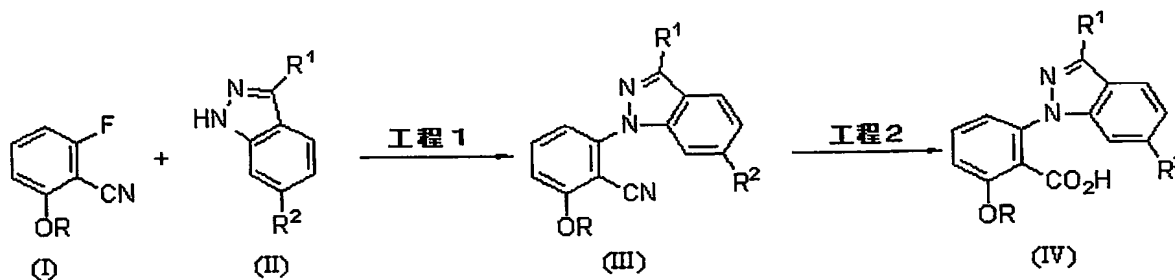
以下に、本発明における化合物(III)、化合物(IV)、化合物(V)および化合物(VI)の製造法の例について説明する。

製造法 1

化合物(IV)は化合物(I)から次の一連の反応工程に従い製造することができる。

【0072】

【化54】



【0073】

(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)

工程 1:

化合物(III)は、化合物(I)と化合物(II)とを不活性な溶媒中、化合物(II)に対して1～5当量、好ましくは1～2当量の塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

【0074】

原料である化合物(I)は市販品として得られるか、または市販品として簡単にかつ工業的に大量入手することが可能な2,6-ジフルオロベンズニトリルから、例えばジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.)、25巻、1173-1177ページ(1988年)等に記載の方法もしくはそれら

に準じて製造することができる。

【0075】

原料である化合物(II)は例えばジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、74巻、2009-2012ページ(1952年)、ケミカル・アブストラクツ (CA)、65巻、2245b (1966年) 等に記載の方法またはそれらに準じて製造することができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属原子の水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属原子の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属原子の炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属原子の炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物等を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることができ、中でも炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムが好ましい。

【0076】

不活性な溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン (NMP) 等のアミド系溶媒、N,N-ジメチルイミダゾリジノン (DMI)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の極性溶媒等を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることができ、中でもDMFまたはNMPが好ましい。

【0077】

反応は通常50～150℃の間の温度で、好ましくは80～120℃の間の温度で、1～12時間、好ましくは1～8時間行なわれる。

化合物(I)は、化合物(II)に対して0.8～2.0当量、好ましくは1.0～1.5当量用いられる。

工程2:

化合物(IV)は、工程1で得られる化合物(III)を溶媒中、酸触媒存在下、処理することにより得ることができる。

【0078】

溶媒としては、水、水と例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒との混合溶媒等を用いることができ、前記混合溶媒を使用する場合には、水に対するアルコール系溶媒の混合割合は50重量/重量%以下が好ましく、中でも20重量/重量%以下が好ましい。

酸触媒としては、例えば塩酸、硫酸等の無機酸等を用いることができ、中でも硫酸が好ましく、溶媒に対する酸触媒の濃度は10～90重量/重量%が好ましく、中でも40～70重量/重量%の濃度が好ましい。

【0079】

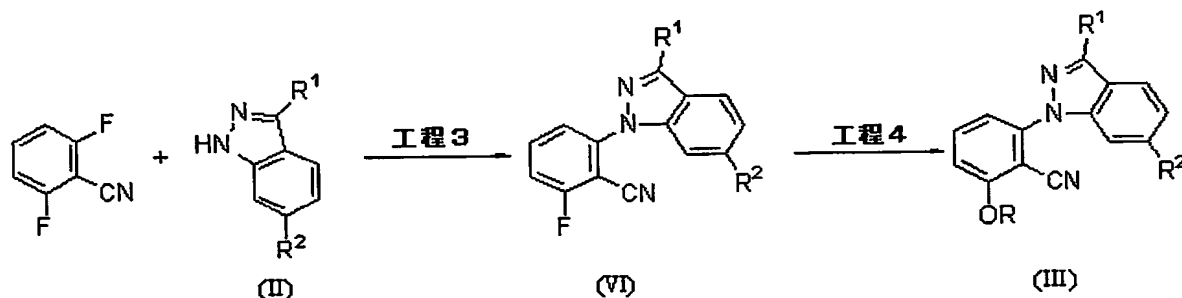
反応は通常30～100℃の間の温度で、好ましくは70～100℃の間の温度で、5分間～24時間、好ましくは10分間～6時間行なわれる。

製造法2

製造法1の中間体である化合物(III)は2, 6-ジフルオロベンゾニトリルから次の一連の反応工程に従い製造することもできる。

【0080】

【化55】



【0081】

(式中、R、R¹およびR²はそれぞれ前記と同義である)

工程3:

化合物(VI)は、2, 6-ジフルオロベンゾニトリルと化合物(II)とを不活性な溶媒中、化合物(II)に対して1～5当量、好ましくは1～2当量の塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

【0082】

原料である2, 6-ジフルオロベンゾニトリルは、市販品として簡単にかつ工業的に大量入手することができる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属原子の水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属原子の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属原子の炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属原子の炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物等を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることができ、中でも炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムが好ましい。

【0083】

不活性な溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP等のアミド系溶媒、DMI、DMSO等の極性溶媒等を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることができ、中でもDMFが好ましい。

反応は通常50～150℃の間の温度で、好ましくは80～120℃の間の温度で、1～10時間、好ましくは1～8時間行なわれる。

【0084】

2, 6-ジフロロベンゾニトリルは、化合物(II)に対して1.0～20.0当量、好ましくは1.0～5.0当量用いられる。

工程4:

化合物(III)は、工程3で得られる化合物(VI)を溶媒中、1～50当量、好ましくは1～20当量のアルコキシ化剤で処理することにより得ることができる。

【0085】

アルコキシ化剤としては、例えばMOR（式中、Mはリチウム、カリウムまたはナトリウムを表し、Rは前記と同義である）等を用いることができ、具体的にはRがメチルである場合、リチウムメトキシド（ LiOCH_3 ）、ナトリウムメトキシド（ NaOCH_3 ）、カリウムメトキシド（ KOCH_3 ）等の固体またはメタノール溶液等を用いることができる。

【0086】

溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP等のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン（THF）等のエーテル系溶媒、DMI、DMSO、メタノール等の極性溶媒等を単独でま

たはそれらを組み合わせて用いることができ、中でもDMF、DMA、THFもしくはメタノールまたはそれらの混合溶媒が好ましい。

反応は通常50℃～反応に用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは70～120℃の間の温度でまたは反応に用いる溶媒の沸点で、1～16時間、好ましくは1～10時間行なわれる。

【0087】

製造法3

化合物(V)は、製造法1で得られる化合物(IV)から、例えば特開平2-76878号公報、シンセシス (Synthesis)、1994年、p.73-76、特開平5-1064号公報、特開平7-165758号公報等に記載の方法またはそれらに準じて製造することができる。

【0088】

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

以下に本発明の代表的な実施例を記載するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0089】

【実施例】

実施例1: 1-(2-シアノ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール(化合物1)の合成

2-フルオロ-6-メトキシベンズニトリル(9.38 g)、3-メチル-6-ニトロインダゾール(10.0 g)および粉末状炭酸カリウム(7.80 g)をDMF(100 mL)中、窒素雰囲気下、100℃で6時間攪拌した。反応系を80℃に保持しながら反応液に水(100 mL)を滴下した。懸濁液にDMF(50 mL)を添加し、攪拌しながら4時間かけて室温まで冷却した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を水(100 mL)で洗浄した後、減圧乾燥することにより化合物1(15.1 g, 収率 86.7%)を淡黄色結晶として得た。

融点: 244.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.06 (3H, s), 2.72 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.1, 147.5, 145.8, 142.1, 139.3, 134.8, 128.1, 121.6, 118.1, 116.4, 113.4, 110.8, 106.9, 99.5, 56.7, 12.0.

IR (KBr, cm^{-1}): 2849 (OCH_3), 2228 (CN), 1528 および 1346 (NO_2).

HRMS (ESI⁺): 計算値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$); 309.0988, 実測値; 309.0979.

【0090】

実施例 2: 1-(2-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール (化合物 2) の合成

実施例 1 で得られた化合物 1 (1.00 g) を 50% 硫酸水溶液 (40 mL) に添加し、80℃ で 1 時間攪拌した。反応液を水 (200 mL) に攪拌しながら徐々に注いだ。白色懸濁液を 0℃ で 2 時間以上攪拌した後、析出した結晶を濾取し、得られた結晶を水で洗浄した後、40℃ で減圧乾燥することにより化合物 2 (0.972 g, 収率 91.6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.22 (1H, dd, $J = 0.6, 1.8$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 0.6, 8.8$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz), 7.65 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.90 (3H, s), 2.62 (3H, s).

【0091】

実施例 3: 1-(2-シアノ-3-フルオロフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール (化合物 3) の合成

2, 6-ジフルオロベンゾニトリル (5.89 g)、3-メチル-6-ニトロインダゾール (5.00 g) および粉末状炭酸カリウム (11.7 g) を DMF (85 mL) 中、窒素雰囲気下、90℃ で 5 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、析出した不溶物を濾別した。得られた濾液から DMF を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水を加えて分液した後、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧留去した後、得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=40/60)、化合物 3 (2.72 g, 収率 32.5%) を結晶として得た。

融点: 199.7 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.41 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (1H, dt, $J = 6.0, 8.3$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.35 (1H, dt, $J = 0.9, 8.3$ Hz), 2.73 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 164.5 (d, $^1J = 262$ Hz), 147.7, 146.5, 141.8 (d, $^3J = 2.5$ Hz), 139.1, 135.3 (d, $^3J = 10.0$ Hz), 128.4, 121.9, 121.1 (d, $^4J = 3.8$ Hz), 116.9, 115.6 (d, $^2J = 19.9$ Hz), 111.2, 106.6, 99.3 (d, $^2J = 17.4$ Hz), 12.0.

IR (KBr, cm^{-1}): 2233 (CN), 1535 および 1350 (NO_2).

【0092】

実施例 4: 1-(2-シアノ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-6-ニトロインダゾール (化合物 1) の合成

実施例 3 で得られた化合物 3 (100 mg) をメタノール (5.0 mL) と THF (5.0 mL) の混合溶媒に懸濁し、懸濁液にナトリウムメトキシドの 28% メタノール溶液 (1.30 g) を添加した後、75~80°C で 7 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣にメタノール (5.0 mL) および水 (5.0 mL) を添加した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を水 (10 mL) で洗浄した後、減圧乾燥することにより化合物 1 (96.6 mg, 収率 92.7 %) を淡黄色結晶として得た。本反応によって得られた化合物 1 が、実施例 1 で得られたものと同一であることを、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル測定によって確認した。

【0093】

【発明の効果】

本発明により、抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体、その合成中間体として有用な 1-(2-カルボキシフェニル) インダゾール誘導体等の簡便な工業的製造法およびその合成中間体が提供される。

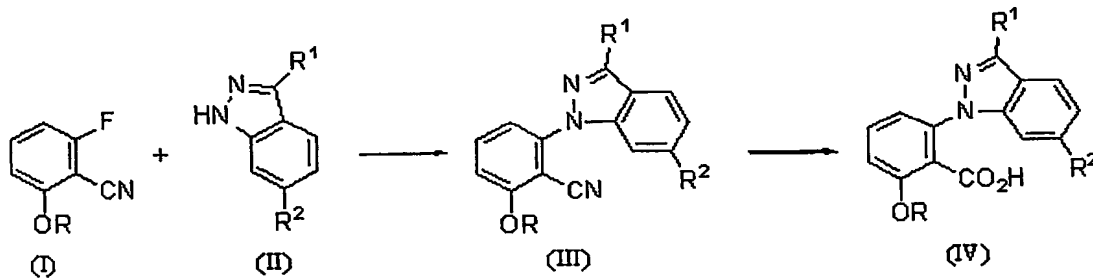
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗腫瘍活性を有するピラゾロアクリドン誘導体、その合成中間体として有用な 1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体等の簡便な工業的製造法等を提供すること。

【解決手段】

【化 56】



(式中、Rは低級アルキルを表し、R¹は水素原子、-CH₂Xまたは-OC(O)R³を表し、R²は水素原子、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)

例えば、上記一般式(I)で表される化合物と上記一般式(II)で表される化合物を、塩基存在下反応させて上記一般式(III)で表される化合物を得て、得られた一般式(III)で表される化合物のシアノ基を加水分解することを特徴とする一般式(IV)で表される 1-(2-カルボキシフェニル)インダゾール誘導体の製造法を提供する。

【選択図】 なし

特願2003-119943

出願人履歴情報

識別番号

[000001029]

1. 変更年月日

1990年 8月 6日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏名

協和醗酵工業株式会社